

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 250

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

ET

TENSION ARTÉRIELLE

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Mars 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean SERVETTAZ

Né le 26 Juin 1909 à THONON-LES-BAINS (Hte-Savoie)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1931

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES et TENSION ARTÉRIELLE

Action de l'Acétylcholine

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 250

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

ET

TENSION ARTÉRIELLE

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean SERVETTAZ

Né le 26 Juin 1909 à THONON-LES-BAINS (Hte-Savoie)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. CH. PORCHER.

Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.

**Professeurs honoraires M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.
M. CADÉAC.**

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. PORCHER
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MAROTEL.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur	TAGAND. JUNG
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale	
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire...	BALL
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire	AUGER
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVILLE
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSET LETARD
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Industrie et contrôle des produits d'origine animale.... TAPERNOUX

CHEFS DE TRAVAUX

MM. COLLET, JEAN-BLAIN.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr F. ARLOING, Professeur à la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Assesseurs : M. JUNG, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
M. AUGER, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les
opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent
leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

AUX PROFESSEURS

Qui m'ont donné l'instruction et
l'exemple.

AU CORPS VÉTÉRINAIRE

A CEUX QUI M'HONORENT DE LEUR AMITIÉ

AUX MEMBRES DU JURY

MONSIEUR F. ARLOING

*Professeur de Bactériologie et de Médecine Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Lyon
Président*

MONSIEUR L. JUNG

*Professeur de Physiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon
Assesseur*

MONSIEUR AUGER

*Professeur de Pathologie Médicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Assesseur*

Avant-Propos

Borner nos recherches à mettre en évidence un fait précis et isolé, éviter dans la mesure du possible l'écueil d'un manque d'expérience excusable mais non moins flagrant, telles sont les grandes raisons qui nous ont retenu dans le choix de ce sujet. Nous nous sommes efforcé de faire de la présente thèse un exact commentaire de son titre.

La question du parallélisme des variations leucocytaires et de la pression artérielle a fait l'objet de travaux récents qui n'ont pas encore limité son importance. Nous l'avons considérée isolément et pour elle-même : sans doute offrirait-elle un intérêt plus grand s'il nous était possible de la présenter, dans le domaine de la pathologie générale, sous forme de contribution à l'étude des phénomènes de choc et en particulier du choc anaphylactique. Nous avons eu garde cependant de nous avancer dans cette voie en forçant la valeur des faits, que nous tenons pour comparative.

Nous devons toute notre reconnaissance à M. le Professeur L. Jung dont les conseils nous ont toujours suivi au cours de nos études, à MM. A. Dischamps et P. Collet qui ont bien voulu mettre à notre portée les ressources de leur haute compétence.

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES et TENSION ARTÉRIELLE
Action de l'Acétylcholine

Entrée en matière

Le sujet de cette thèse appartient à la physiologie. Les variations leucocytaires d'origine infectieuse, leucocytoses en particulier, ne pouvaient trouver place dans le cadre que nous nous sommes tracé. Nous nous bornerons à constater ici qu'elles apparaissent d'un intérêt plus immédiat que les autres : ce sont des phénomènes utiles. Il est difficile d'appliquer semblable finalité aux variations physiologiques — en prenant ce mot dans son acception la plus large. Pourquoi une leucopénie après un choc ? La question n'est guère scientifique, et cependant elle semble indiquer entre les deux ordres de variations une différence profonde : toutes les leucopénies ne sont pas des phénomènes réactionnels.

Dans un autre ordre d'idées, cette thèse ne saurait être une contribution à l'étude de l'histologie sanguine. On sait que la composition du SANG CIRCULANT, malgré une stabilité remarquable, n'est pas homogène dans les différents territoires vasculaires. Certains éléments, par leur propriétés physicochimiques

et biologiques gardent, pourrait-on dire, assez d'individualité pour circuler à leur manière. Les leucocytes en particulier se prêtent, par leur numération relativement facile, à l'étude de ces dissociations de la colonne sanguine ; on les voit, pendant leur cheminement dans les capillaires, s'attarder pour des raisons qui n'affectent pas au même degré, et souvent pas du tout, les éléments qui avancent à côté d'eux. Il est intéressant, par exemple, de constater combien les variations quantitatives de la teneur du sang en globules blancs sont indépendantes de celles des hématies. Les modifications de masse sanguine, qui semblent agir d'une manière uniforme sur les unes et les autres, marquent la différence : *Camus et Pagniez* ont montré que, toutes proportions gardées, la perte leucocytaire est moindre que la perte globulaire, après une hémorragie rapide accompagnée de chute de la tension artérielle.

Il faut donc considérer que les variations du nombre des leucocytes dans le sang-circulant obéissent à des facteurs qui leur sont propres, ou du moins que les mécanismes régulateurs des divers éléments de la formule sanguine normale n'agissent pas, toutes choses égales d'ailleurs, d'une égale façon sur tous. Les fluctuations auxquelles ils sont sujets à l'état normal tirent, de ce fait, tout l'intérêt de leur étude.

Les leucopénies notamment, manifestations considérées comme caractéristiques du choc hémoclasique de *Widal*, furent l'objet pendant ces dernières années de nombreuses recherches tant chez l'homme que chez les animaux, recherches qui ont éclairé d'un jour

nouveau l'importance des variations leucocytaires ; et il est démontré actuellement que ce sont là des phénomènes d'observation courante, manifestations de la vie observées à l'état normal. Nombreuses dans leurs causes, ces variations le sont sans doute aussi dans leurs mécanismes : bien différentes semblent telles leucocytoses durables d'origine pathologique, de celles plus fugitives dont nous donnerons plus loin de nombreux exemples et qui, par la rapidité de leur apparition, sont comparables à des réflexes simples. Ces dernières ont fait plus particulièrement l'objet de notre étude. Comme nous l'avons dit plus haut, les variations leucocytaires semblent être de deux ordres bien différents : les unes, phénomènes réactionnels, proviennent d'un hyperfonctionnement des organes hématopoïétiques ; les autres, épiphénomènes, semblent avoir une toute autre origine en raison même de la rapidité de leur apparition qui exclut toute création de nouveaux leucocytes pouvant augmenter leur nombre. Ces dernières, modifications de répartition sont probablement des phénomènes secondaires à des troubles dont l'influence est encore mal connue. Cependant l'expérimentation a montré que, souvent, de telles fluctuations présentent avec les différences de tension artérielle un parallélisme sinon parfait, du moins remarquable : nous avons consacré cette thèse à mettre le fait en évidence, car il s'agit sans doute d'un facteur non exclusif, mais important de variations leucocytaires.

Il était par conséquent sans intérêt pour une étude de ce genre de considérer comme leucocytoses des élé-

variations du nombre des leucocytes supérieures à 10.000 au millimètre cube de sang, et comme leucopénies les chiffres inférieurs. Non seulement il est facile dans les conditions expérimentales exposées plus loin, de prendre un chiffre initial et individuel, beaucoup plus exact qu'une moyenne, — mais encore rien ne défend de penser que deux ordres de variations ne puissent se chevaucher. A l'état de leucocytose infectieuse le taux leucocytaire peut fléchir tout en restant fort au-dessus de la normale.

Nous avons pensé utile de mentionner, dans un premier chapitre, les principales perturbations leucocytaires observées sous des influences diverses. Leur étude relativement récente comporte des contradictions qu'il ne nous appartient pas de juger. Il est digne de remarque que dans aucun cas le phénomène globulaire n'apparaît comme une manifestation isolée: des troubles d'ordre différent lui font toujours cortège, et c'est là d'ailleurs le seul lien qu'on puisse trouver entre les influences disparates qui lui donnent naissance: changements de position, modifications dues à certains aliments, à la température et aux substances médicamenteuses, enfin au choc anaphylactique.

La seconde partie, sur le mécanisme des leucopénies, n'a pas la prétention de résoudre un problème, mais d'exposer les principales hypothèses émises à l'heure actuelle, et spécialement celle qui a trait à la nature neuro-vasculaire de ces variations et aux explications qu'on en a données. Elle est suivie des expériences de *L. Jung* et de ses collaborateurs consacrées au paral-

lélisme des variations leucocytaires et des variations de tension qui, avec celles de *Camus et Pagniez*, sont à la base de cette étude. La quatrième et dernière partie envisage l'action de l'acétylcholine qui fut employée en l'occurrence à mettre en évidence ce parallélisme, lui apportant une nouvelle confirmation.

CHAPITRE PREMIER

Sur quelques facteurs de variations leucocytaires

Dans l'espèce canine, où nous avons choisi nos sujets d'expérience, on s'accorde à donner comme moyen le chiffre de 10.000 leucocytes au millimètre cube de sang à l'état normal. C'est le chiffre proposé par *Klienberger* et *W. Karl*, confirmé depuis par d'autres histologistes (*Sellier*). Plus récemment *P. Brodin*, *Saint Girons* et *Ch. Richet* trouvaient une moyenne de 14.500 « chez 47 chiens à l'état normal ». Différence qui traduit sans doute les difficultés de la numération, et aussi l'extrême instabilité de cette moyenne. Le taux leucocytaire varie à l'état normal sous diverses influences dont nous citerons quelques-unes et qu'il est impossible d'annihiler : tout au plus pourrait-on se flatter d'opérer dans des conditions à peu près semblables, non seulement vis-à-vis des troubles extérieurs, mais vis-à-vis du sujet lui-même ; et la technique des prélèvements n'est pas indifférente

dans l'interprétation des résultats. L'exemple suivant peut servir de préface à l'étude des principaux facteurs de perturbations leucocytaires, et il montre bien qu'une influence insignifiante en apparence peut être une cause d'erreur.

Depuis les travaux d'*Hasselbach* et *Heyerdahl* on connaissait l'influence des changements de position sur le taux leucocytaire, ces auteurs ayant montré, au cours d'expériences effectuées chez l'homme, que le passage brusque à la station s'accompagnait d'hypo-leucocytose, l'inverse d'hyperleucocytose. Un physiologiste danois, *Jærgensen*, reprit cette étude toujours chez l'homme, et les résultats qu'il obtint tendent à prouver que ces modifications se produisent non pas sous l'effet du changement de position, mais sous l'effet de cette position elle-même. L'auteur constatait, en faisant osciller le patient sur une planche, sans effort de sa part et avec la lenteur voulue, soit l'augmentation, soit la diminution du nombre des leucocytes, qui reste stable aussi longtemps que la position elle-même. D'où il suppose que ces modifications, qui peuvent osciller entre 3.000 et 11.000 leucocytes au millimètre cube de sang, sont dues à une inégalité de répartition dans l'ensemble de l'appareil circulatoire, avec modifications cardiaques et celles, corrélatives, de la vitesse du sang.

Il faut conclure, sur la foi de ces expériences, qu'une leucopénie observée dans de telles conditions est un phénomène secondaire dont l'intensité contraste avec l'insignifiante des circonstances qui l'ont mis en jeu. Il serait excessif d'admettre qu'il s'agit dans ce cas

d'un indice de désordres profonds dans la composition du sang, d'une hémoclasie ; et cet indice paraît bien secondaire : sous l'influence d'un changement de position — aussi bien par ailleurs que sous l'effet d'une élévation de température ou après un choc — on l'observe associé à des troubles dont il pourrait bien n'être qu'une conséquence, un épiphénomène : troubles circulatoires peut-être, comme le suggère *Jørgensen*, qui, en tout cas, restent dans la normale et sont mis en jeu sous des influences fort banales.

L'absorption de certains aliments augmente le nombre des leucocytes dans le sang circulant. La viande crue, la graisse en particulier, provoquent après ingestion une leucocytose passagère, dite digestive, dans laquelle il faudrait faire jouer un grand rôle au passage dans le sang de matières albuminoïdes solubles, échappant précisément au travail de la digestion. L'ingestion de viande cuite, contenant presque exclusivement des albumines insolubles, coagulées, provoque une leucocytose beaucoup moins intense que les mêmes produits absorbés crus, ainsi que l'ont montré les travaux de *Richet* et *Lassablière*. Cette élévation du taux leucocytaire, qui montre que la digestion n'est point parfaite, est souvent précédée d'une leucopénie fugace. Le fait a été signalé par *Sellier* chez le chien, notamment après administration de lait. Due à la présence dans le sang d'albumines étrangères, cette leucopénie n'est pas sans lien avec celle qui accompagne le choc anaphylactique. *Pagniez* fait remarquer qu'elle n'existe que chez les sujets ayant auparavant un nombre de leucocytes très élevé,

Pour certains auteurs, cette leucocytose digestive aurait pour origine une variation de la teneur du sang en acide chlorhydrique, de même que l'acide lactique provoquerait les leucocytoses consécutives à l'exercice musculaire. Pour *Kobryner* elle serait inexistante : il compare les variations leucocytaires à une courbe à grandes et petites ondes, indépendante des conditions d'alimentation ou de vie : suivant le moment où les recherches ont été faites on constaterait l'hyper ou l'hypoleucocytose.

De même que chez l'homme, *Sellier* a observé chez le chien des états de leucocytose prolongés pendant le jeune âge, au cours de la gestation et de la lactation.

Les modifications de la température ambiante, d'application générale ou locale, font varier dans les deux sens le taux des leucocytes du sang.

L'élévation de la température centrale est suivie de leucopénie. *Vincent*, *Lesné* et *Dreyfus*, soumettant des cobayes pendant plusieurs heures à une température de 39° à l'étuve, ont constaté un abaissement du nombre des leucocytes variant de 2.000 à 4.000. *Camus* et *Pagniez*, en les plaçant à l'étuve 36-39° pendant 20 à 25 jours, ont vu, après les perturbations du début, l'équilibre revenir à son état initial. *Policard* et *Li Kou Tchang* expérimentant « l'action de la chaleur sur le fonctionnement du système lymphoïde » obtinrent les mêmes résultats sur la souris blanche : après 15 à 17 heures de chauffe à l'étuve électrique à 38°, ils observent une leucopénie avec chute de 25.000 à 10.000 globules blancs. Confirmant les résultats précédents

L. Jung et *A. Dischamps* constatent chez le cobaye une réduction allant parfois aux trois quarts du nombre primitif des leucocytes après quinze minutes de chauffe à 45°.

Tinel et *Sautenoise*, au cours de leurs recherches sur l'influence du système vago-sympathique dans les troubles leucocytaires, ont utilisé les modifications locales dues aux changements de température, chez l'homme. La projection de kélène à la surface de la peau serait suivie non d'une leucocytose, mais d'une leucopénie locale avec une baisse du nombre des leucocytes de 2.000 à 4.000. Inversement l'air chaud produirait une leucocytose locale. Le sang, au cours de ces expériences, était prélevé par piqûre de la pulpe du doigt. Ces résultats s'opposent à ceux obtenus sous l'effet de l'élévation de la température centrale ; ils sont contredits par ailleurs, d'autres expérimentateurs ayant montré, qu'en règle générale, les leucopénies accompagnent les vaso-dilatations, et non les vaso-constrictions. *Tinel* et *Santenoise* insistent à propos de leurs recherches sur le rôle des phénomènes vasomoteurs, et pensent que la chute du taux leucocytaire serait liée au rétrécissement capillaire : il faudrait expliquer aussi l'inverse. Si l'hypothèse établit un rapport vraisemblable entre les perturbations circulatoires et globulaires, le rapprochement est dirigé dans un sens contraire à de nombreux faits, et comme tel ne peut être retenu. Il faut reconnaître que l'influence complexe des modifications thermiques, surtout générales, ne permet pas des conclusions précises sur l'origine d'un phénomène à causes déjà multiples.

Nombreuses sont les substances dont l'administration donne lieu à des modifications plus ou moins importantes du nombre des leucocytes. L'ingestion de sels purgatifs, d'iodure de potassium, de teintures diverses produit de la leucocytose. La quinine, l'extrait aqueux de belladone donnent lieu, chez le chien, à de la leucopénie. Signalons aussi les modifications leucocytaires parfois intenses et assez brusques consécutives à l'administration des anesthésiques : du chloralose en particulier. Parmi les extraits bactériens *Sellier* cite notamment la tuberculine dont l'injection, par voie sous-cutanée, est suivie immédiatement de leucopénie, puis de leucocytose. Il n'est pas jusqu'aux leucocytoses digestives, citées plus haut, qui ne pourraient entrer dans ce chapitre mal défini. Mais de tous les médicaments ou substances diverses qui, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, provoquent des troubles leucocytaires, les plus intéressants à notre point de vue, les plus actifs peut-être, semblent être ceux qui agissent plus particulièrement sur le cœur et les vaisseaux. Ces substances ont été d'ailleurs maintes fois utilisées par les expérimentateurs pour l'étude des variations globulaires ; et à part quelques résultats dont la discordance n'est peut-être qu'apparente, on peut poser en principe que les hypertenseurs provoquent — règle très générale — de la leucopénie, les hypertenseurs de la leucocytose. La plupart ont été employées en injections intraveineuses ; les modifications leucocytaires qui leur sont consécutives sont caractérisées par leur apparition très rapide et leur durée non moins passagère.

L'adrénaline, éminemment hypertensive, augmente le nombre des leucocytes. L'ablation de la rate n'y change rien (*Harvey, Hess, Fegler, Jung*).

Les réactions globulaires provoquées par l'extrait de Gui, substance vaso-dilatatrice, ont été étudiées par *Martin-Sans* et *Stillmunkès* : légère hémolyse, diminution du nombre des globules rouges, leucopénie immédiate suivie de leucocytose marquée.

La pilocarpine, l'ésérine, l'antipyrine, la nitrite d'amyle provoquent après injection dans la veine l'abaissement du taux leucocytaire. L'atropine exerce une action paralysante, ou du moins empêchante, sur les réactions leucocytaires consécutives au choc peptonique. Nous retrouvons en l'occurrence son antagonisme avec la pilocarpine de même que, plus loin, avec l'acétylcholine.

Au cours des chocs, de certaines crises d'asthme ou au moment des paroxysmes de certaines affections chroniques, on observe les modifications du sang dont l'ensemble constitue le choc hémoclasique de *Widal* : la leucopénie notamment en est une manifestation constante que l'on a considérée comme caractéristique. Du fait même que l'on observe des leucopénies dans des circonstances où il ne s'agit ni d'hémoclasie, ni de choc, un tel caractère perd beaucoup de sa valeur et reste tout au plus un indice.

Tout abaissement du chiffre leucocytaire ne comportant pas de lyse, de trouble grave dans la composition du sang, de nombreux auteurs ont recherché si la chute de pression artérielle au cours des chocs ne

pouvait en être une cause. Il ne s'agirait pas d'une hémoclasie, mais d'un changement de répartition des éléments constitutifs du sang bouleversant momentanément la distribution globulaire, phénomène secondaire à des troubles circulatoires.

CHAPITRE II

Sur le mécanisme des leucopénies

L'équilibre leucocytaire normal

Les leucocytes, issus des organes leucopoïétiques, semblent être détruits surtout au niveau de la rate : on connaît l'existence, dans cet organe, de leucocytolysines. Leucopoïèse, leucolyse sont certes les facteurs véritables, les mécanismes essentiels de toute perturbation dans l'équilibre leucocytaire, comme ils concourent du reste à sa stabilité. Dans ce sens on entend généralement par leucocytose une augmentation importante et durable du nombre des globules blancs dans le sang total, ne résultant pas de leur inégale répartition dans l'arbre vasculaire ; — et si le sang périphérique contient presque toujours une proportion plus forte de leucocytes, l'augmentation existe aussi dans le sang profond. Afflux de nouveaux éléments par suractivité fonctionnelle, c'est une réaction utile de l'organisme.

Beaucoup de leucocytoses ne présentent pas ces caractères : naissant à quelques secondes du facteur qui les a provoquées, elles disparaissent avec lui ; nous en trouvons des exemples dans l'action des hypertenseurs, des changements de position. Il est difficile d'expliquer des perturbations aussi éphémères par une néoproduction instantanée de leucocytes dans les organes lymphoïdes.

Le même raisonnement est applicable aux leucopénies : suivant les conditions de temps où on les voit apparaître, il est, dans certains cas, peu vraisemblable de les attribuer à des lyses brutales par leucocytolysines. Il existe des leucopénies IMMÉDIATES sous l'influence des hypotenseurs, de certaines actions nerveuses, des chocs. Mais cette chute elle-même n'est pas durable, le taux leucocytaire remonte, avec la même apparente facilité, à un niveau voisin et dépassant parfois la normale : il semble qu'il y ait là une espèce de compensation entre les oscillations de l'équilibre. La leucopénie de l'extrait de Gui est suivie de leucocytose ; et si le fait n'est pas constant, il montre en passant l'importance des conditions de temps.

Vraisemblablement, ces phénomènes sont de nature particulière, résultats de mécanismes réflexes et fort divers qui, s'ils ne changent rien véritablement au taux et à la formule leucocytaire absolus, n'en sont pas moins capables d'influer d'une façon moins intense, plus passagère sans doute, mais surtout plus immédiate, sur la répartition de ces éléments à travers l'arbre vasculaire, sur leur concentration ou leur raréfaction. Le plus simple exemple, le seul d'ailleurs

d'observation directe, en est le phénomène chimiotaxique. On peut, en résumé, reconnaître aux variations leucocytaires de cet ordre, les caractères suivants :

leur apparition immédiate,

leur brièveté et leur retour rapide à la normale,

leur nature, consistant en des différences de répartition.

Pour les expliquer on a invoqué de nombreux facteurs : d'un côté les propriétés biologiques et physico-chimiques des globules blancs ; de l'autre les organes éliminateurs, la rate peuvent jouer un rôle important ; le foie, les modifications du sang dans ses constantes, le système nerveux organo-végétatif, les troubles circulatoires sont peut-être à l'origine de perturbations leucocytaires : tous ces mécanismes de leucopénies sont actuellement mal connus. Dans les conditions expérimentales ils sont difficiles à dissocier et à isoler, et probablement dans les conditions spontanées ne s'excluent-ils pas les uns les autres : il est possible qu'ils agissent concurremment et de là vient sans doute la difficulté d'obtenir une preuve formelle de leur intervention. Les expérimentateurs ont cherché à éliminer ces facteurs concurrents et y ont rencontré une extrême difficulté : les travaux de *Camus* et *Pagniez*, *Filinsky*, *Jung* n'ont pas encore limité l'influence de la pression artérielle et des phénomènes vaso-moteurs dans la production des leucopénies.

La baisse de tension, facteur probable, mais non exclusif de leucopénies

Parmi ces facteurs probables de variations leucocytaires, le mieux connu dans l'état actuel de nos connaissances se rapporte au rôle des phénomènes circulatoires proprement dits, ceux d'ordre moteur. Nous avons annoncé plus haut la difficulté de leur étude. La voici :

Il n'est guère d'autres moyens — la saignée mise à part dans une certaine mesure — d'obtenir des troubles circulatoires suffisamment intenses que l'excitation du système nerveux organo-végétatif directe ou indirecte ; or, cette action met en jeu de multiples processus qui ne sont peut-être pas tous efficaces, mais dont il faut tenir compte. L'excitation du vague est suivie d'hypotension et de leucopénie : faut-il rapprocher cette dernière de l'inhibition du cœur et des vaisseaux, ou des modifications sécrétoires ? La plupart des auteurs s'accordent à penser que l'influence du vague et du sympathique sur le taux leucocytaire est bien établie : tous par contre, n'admettent pas qu'ils agissent en provoquant des réactions vasculaires motrices :

L'expérience de *Filinsky* nie toute participation des effets circulatoires. L'excitation directe du vague et du sympathique donne d'après cet auteur les résultats suivants : pneumogastrique, leucopénie à l'oreille, leucocytose au mésentère ; splanchnique l'inverse. Dans les conditions de l'expérience, l'auteur, pour

définir cette action, constate qu'après excitation du vague en arrière des filets cardiaques, la baisse leucocytaire se produit sans modifications de la tension artérielle. Pour lui, les deux termes sont donc sans aucun rapport, l'un apparaissant à l'exclusion de l'autre. *Kraus* et *Zondek*, *Filinsky* expliquent ces leucopénies par des modifications de la teneur du sérum en potassium et en calcium : une vagotonie s'accompagnerait d'alcalinisation, une sympathicotonie d'acidification.

Le fait prouverait que le système organo-végétatif peut se passer du cœur et des vaisseaux pour produire des désordres globulaires. On peut lui opposer des réalités inverses : les expériences de *Martin-Sans* et *Stillmunkès* sur l'extrait de Gui, de *Feglu* sur l'adrénaline, de *Camus* et *Pagniez*, de *L. Jung* et de ses collaborateurs confirment toutes la simultanéité des effets circulatoires et leucocytaires : il est difficile de la réduire à une simple coïncidence. Mais surtout la possibilité de faire apparaître des leucopénies locales, par actions nerveuses locales, enlève sa valeur absolue au phénomène de *Filinski* : l'expérience de *L. Jung* et *A. Dischamps*, décrite plus loin, utilisant la section du sympathique cervical, a pu produire des phénomènes vaso-moteurs à l'état pur et dans des conditions telles qu'il est difficile d'invoquer une tierce influence; de la comparaison de ces deux faits, il faut conclure que la modification circulatoire ne saurait être un mécanisme exclusif ; on a pu de même, au cours des chocs, observer des leucopénies en dehors de toute baisse de tension. Mais ce mécanisme paraît bien jouer un rôle im-

portant ainsi qu'il ressort des observations suivantes :

On sait depuis longtemps qu'il y a toujours davantage de leucocytes là où il y a stagnation sanguine : dans les dépressions ou stases, ils s'accumulent dans les territoires mal irrigués et le sang périphérique, à circulation ralentie, en contient toujours une proportion plus élevée que celui des organes profonds.

En 1908, *Camus* et *Pagniez* constataient qu'une chute importante de la pression artérielle s'accompagnait d'une baisse rapide du nombre des leucocytes, qu'elle fût provoquée par saignée abondante ou excitation centrifuge du vague.

Tinel et *Santenaise*, en 1921, étudiant les « variations brusques du taux leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates » mirent en évidence l'activité du système nerveux vago-sympathique, interrogée par le réflexe oculo-cardiaque. Un réflexe positif entraînait une chute, avec tendance à l'inversion, de la formule leucocytaire. Provoquant d'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, des phénomènes vaso-moteurs à la surface de la peau par projection de kélène ou par l'air chaud, ils constatèrent dans le premier cas l'abaissement, dans le second l'élévation du nombre des leucocytes. Etablissant entre le phénomène vaso-moteur et la réaction sanguine un rapport de cause à effet, *Tinel* et *Santenaise* émettent l'hypothèse qu'une telle leucopénie est une rétention de leucocytes arrêtés, par ordre de taille, « par le calibre rétréci des petits vaisseaux contractés ». Rapprochant cet état du choc hémoclasique, ils suggèrent une même explication pour la leucopénie de celui-ci qui

« ne ferait, en somme, que traduire une participation du système organo-végétatif aux réactions de la crise vasculo-sanguine ». Le fait que les leucocytoses sont presque toujours des polynucléoses est un argument en faveur de la théorie. Mais elle est contredite par les expériences de *Camus* et *Pagniez* déjà citées, de *L. Jung* et de ses collaborateurs qui montrent que, toutes choses égales d'ailleurs, à une chute de pression même locale correspond dans ce dernier cas une leucopénie, le sang étant prélevé dans les vaisseaux en libre circulation. Et en fait, la gêne apportée au passage des globules sanguins les plus volumineux semble être apportée non par une vaso-constriction, mais par une vaso-dilatation.

Les expériences suivantes s'accordent avec cette constatation : c'est en modifiant l'excitabilité du vague que *Garrelon* et *Santenoise* ont pu faire varier, jusqu'à l'empêcher, la leucopénie consécutive au choc peptonique. Ces auteurs, chez le chien chloralosé, déterminent des chocs par la peptone intraveineuse. Il faut attendre une heure, à une heure un quart, pour que la leucopénie provoquée par l'anesthésie ait disparu. En modifiant, au cours de l'expérience, l'excitabilité du vague soit par la pilocarpine, soit par l'atropine, ils constatent que l'injection de pilocarpine n'empêche nullement les réactions leucocytaires consécutives à la peptone, dont la rapidité en paraît au contraire augmentée. L'atropine au contraire, à doses suffisantes, les prévient en même temps qu'elle supprime l'hypotension artérielle. Il semble donc, concluent *Garrelon* et *Santenoise*, que dans la production

du choc peptonique intervient le système nerveux organo-végétatif. De toutes façons, hypotension et leucopénie sont ici indiscutablement associées.

Les travaux récents de *L. Jung* et de ses collaborateurs ont fait ressortir une telle relation en montrant que :

1° Le nitrite de soude, vaso-dilatateur, fait baisser la pression artérielle et le nombre des leucocytes ;

2° La section du sympathique cervical est suivie d'hypotension et de leucopénie locales ;

3° La chute du taux leucocytaire causée par l'acétylcholine est concomitante de la chute de pression ;

4° L'hypertension adrénalinique va de pair avec le relèvement de ce taux, après une saignée accompagnée d'hypoglobulie ;

5° Dans ce dernier cas, les effets de l'adrénaline persistent en l'absence de la rate.

De ces recherches relatives au rôle de la tension artérielle, et surtout des expériences de *Camus* et *Pagniez*, de *L. Jung* et de ses collaborateurs qui en sont la base, il est permis de tirer les conclusions suivantes :

On peut poser en principe que les variations leucocytaires et celles de la tension présentent, dans leur simultanéité et dans leur amplitude un parallélisme constant, sinon parfait ; et, toutes choses égales d'ailleurs, les leucopénies accompagnent les vaso-dilatations et les hypotensions ; les hypertensions sont suivies de leucocytoses.

Ces résultats autorisent-ils à lier d'une façon certaine ces deux ordres de phénomènes par une rela-

tion de cause à effet ? Il semble qu'une telle conclusion soit prématurée, mais il est légitime de la tenir pour très probable et on peut alléguer en sa faveur les faits suivants :

Par leurs conditions d'apparition et leur nature, il est des variations leucocytaires qui ne peuvent obéir qu'à des influences normales, immédiates et passagères.

Le fait que ces fluctuations peuvent se produire dans les deux sens, se succédant dans un espace de temps relativement court, semble indiquer à leur source un même facteur à actions réversibles.

Les variations de la tension artérielle pourraient être ce facteur, et en fait leurs ondes suivent de près la courbe du niveau leucocytaire. Mais, dans la régulation de ce niveau elles ne sauraient constituer un mécanisme exclusif.

Sur les effets intimes de cette relation possible, des explications ont été données. Il faut sans doute faire intervenir au premier chef des propriétés spéciales aux globules blancs, créant des différences d'entraînement dans le courant sanguin. Sous l'influence de troubles vaso-moteurs intéressant surtout, semble-t-il, les capillaires, ils seraient momentanément immobilisés : *Tinel* et *Santenoise* invoquent ici la constriction des petits vaisseaux qui, rétrécissant leur lumière, s'opposeraient au passage des leucocytes les plus volumineux. Nous avons donné les raisons qui autorisent à penser que ce sont, au contraire, les vaso-dilatations qui provoquent ces stases, parce que la pression sanguine et la vitesse y sont considérablement diminuées.

Une vaso-constriction, inversement, chasserait ces leucocytes immobiles dans le sang circulant, où l'on découvre très généralement de la leucocytose. *Fegler*, étudiant le mécanisme de la réaction leucocytaire adrénalinique, indique que la leucocytose du début, non toujours constante, peut avoir pour cause la contraction des vaisseaux. Quant à la leucopénie consécutive, elle résulterait de la rétention des leucocytes dans le foie où ils seraient détruits, accumulés en grande quantité dans le réseau vasculaire de cet organe. La rate aussi, réservoir de globules sanguins et surtout de capillaires, peut jouer un rôle par sa contraction : on lui attribue depuis les travaux de *Barcroft*, *Binet* et *Tournier*, les leucocytes post-hémorragiques ; elle chasse après la saignée les leucocytes qui stationnaient dans ses vaisseaux, phénomène très semblable aux leucocytoses qui suivent les vaso-contractions, dans d'autres territoires vasculaires.

CHAPITRE III

Sur le parallélisme des variations leucocytaires et des variations de la pression artérielle

Nous avons eu soin, dans le chapitre précédent, d'invoquer au sujet du mécanisme des leucopénies, le parallélisme qui relie les variations de la tension artérielle et du taux leucocytaire, mis en évidence par les recherches de *L. Jung* et de ses collaborateurs. Les expériences de ces auteurs, extraites des comptes rendus de la Société de Biologie, sont résumées dans ce chapitre: elles constituent le commentaire essentiel du sujet de cette thèse.

Ce parallélisme présente deux caractères: la concordance, dans le temps, des deux variations — et leur sens toujours le même, la leucopénie étant concomitante d'hypotension et inversement.

Pour le faire apparaître, ces auteurs eurent recours

soit à une intervention directe sur le système vago-sympathique, provoquant l'apparition de phénomènes locaux, soit à l'action de substances à effets cardio-vasculaires. La comparaison des deux méthodes est en faveur de la première. En créant des désordres généraux l'expérience se rapproche davantage peut-être des variations spontanées, mais outre que la présence dans le sang d'une substance étrangère peut altérer les résultats de l'analyse, il est difficile par ce moyen d'obtenir une réaction vaso-motrice à l'état de pureté. Et la valeur des conclusions dépend alors beaucoup de la spécificité du liquide injecté, si l'on peut entendre par spécificité un minimum de mécanismes mis en jeu.

C'est pour produire une réaction vasculaire pure que *L. Jung* et *A. Dischamps* sectionnèrent le sympathique cervical. Et l'on peut affirmer que la possibilité de produire des leucopénies ou leucocytoses locales, impliquant par elles-mêmes la participation du système circulatoire local, constitue l'argument le plus convaincant en faveur de ceux qui croient à l'origine neuro-vasculaire de beaucoup de variations leucocytaires, même générales.

Par ailleurs, en mettant en jeu des variations opposées produisant l'abaissement et l'élévation du taux leucocytaire, ils ont pu préciser les effets généraux de la saignée et de l'adrénaline, et rendre plus probable l'intervention des modifications de la tension artérielle.

Les auteurs ont attaché une grande importance aux méthodes de prélèvement. Si les variations que l'on cherche à faire apparaître consistent en des différences de répartition, il est logique de penser qu'on peut

obtenir, et expliquer, des résultats contradictoires, avec des méthodes différentes. Au cours des expériences citées plus loin, divers procédés furent utilisés pour que le sang fut toujours recueilli circulant dans les vaisseaux, et non en stase, dans les capillaires superficiels. Les conditions de temps ne sont pas non plus indifférentes dans la justesse des résultats, en raison de la grande rapidité de certaines variations.

Enfin l'absence d'anesthésie générale supprime un facteur important de perturbations : le chloralose, couramment employé chez le chien, provoque des troubles leucocytaires pouvant prêter à confusion.

ACTION DU NITRITE DE SOUDE

Les premières recherches de *L. Jung* et *A. Dischamps* portèrent sur le nitrite de soude, substance vaso-dilatatrice. Enregistrant d'une part la pression carotidienne, d'autre part la richesse leucocytaire du sang prélevé à la jugulaire, ils constatèrent, au cours de la chute de pression consécutive à l'injection intra-veineuse, l'abaissement du taux leucocytaire, puis le relèvement progressif et concomitant des deux variations. L'hypotension fut toujours contemporaine d'une leucopénie dépassant parfois la moitié du taux primitif.

Ces auteurs concluent au parallélisme des deux réactions. « Nous ne saurions oublier, écrivent-ils en substance, que le nitrite de soude altère le sang et que, d'autre part, des actions chimiotaxiques peuvent intervenir. Aussi nous bornerons-nous à constater un parallélisme évident entre la chute de pression et le taux

leucocytaire, sans pouvoir affirmer l'existence d'un rapport de cause à effet entre les deux phénomènes. »

ACTION NERVEUSE DIRECTE

La section du sympathique cervical est suivie, entre autres choses, de phénomènes vaso-moteurs intéressant différents territoires céphaliques, et plus spécialement de vaso-dilatation à l'oreille du même côté, facile à percevoir sur la face interne de la conque par comparaison avec l'oreille opposée. Sur le chien chloralósé, usant d'artifices pour réduire les chances de perturbations au minimum — mise à nu des deux vagues et isolement de deux veines auriculaires symétriques — *L. Jung* et *A. Dischamps* sectionnent le cordon vago-sympathique d'un seul côté. Leurs prélèvements sont faits aux deux veines auriculaires.

Les résultats comparatifs montrent une nette leucopénie au niveau de l'oreille droite, du côté où le sympathique a été sectionné, tandis que le taux leucocytaire se maintient au niveau de l'oreille gauche, 30 minutes après la section la diminution était encore très nette.

Il est difficile de l'attribuer à autre chose que la chute locale de la pression artérielle ; l'expérience fait apparaître avec exclusivité des phénomènes vaso-moteurs ; sans contredire celle de *Fegler*, elle autorise à des constatations opposées : que si une leucopénie peut avoir une autre origine que des troubles circulatoires, la réciproque est vraie.

Elle s'accorde avec les conclusions de *Camus* et *Pagniez*, contre celles de *Tinel* et *Santenaise* : une

vaso-dilatation, locale ou générale, est concomitante de leucopénie.

Ainsi se trouve confirmé le parallélisme de ces variations, qu'elles soient consécutives à des influences générales ou à des troubles neuro-vasculaires limités à une région du corps. Il n'en est pas d'exemple plus probant.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

Faisant suite à ces travaux les expériences suivantes de *L. Jung* et *P. Collet* utilisèrent les vertus hypotensives de l'acétylcholine.

A des chiens ces auteurs injectent de 5 à 15 centigrammes d'acétylcholine par voie intraveineuse. Les prélèvements de sang sont pratiqués à la veine maxillaire interne, la pression artérielle mesurée au kymographe relié à la carotide. La vivisection préparatoire est faite sans anesthésie générale, à la faveur de pulvérisations locales de kélène.

Au moment où la chute de pression est très marquée, quelques secondes après l'injection, ils constatent l'abaissement du taux leucocytaire ; celui-ci se relève ensuite progressivement, moins vite cependant que la pression.

ACTIONS COMPENSATRICES DE LA SAIGNÉE ET DE L'ADRÉNALINE

Camus et *Pagniez*, en 1908, avaient déjà montré que la saignée, suivie d'une chute importante de la pression artérielle, s'accompagnait d'une diminution du nombre des leucocytes. *L. Jung* et *P. Collet* recher-

chèrent si cette leucopénie était atténuée, ou supprimée, par l'action de l'adrénaline.

Opérant chez le chien sans anesthésie générale, ces expérimentateurs déterminent par une saignée suffisamment copieuse une baisse considérable de la pression carotidienne, entraînant la chute du taux leucocytaire. Après injection d'adrénaline, pendant la période de forte hypertension qui lui succède, de nouvelles numérations accusent la remontée de ce taux aux environs de la normale, le temps séparant le premier et le dernier prélèvement n'ayant jamais excédé 20 minutes.

De même que dans les expériences portant sur l'acétylcholine, le sang était recueilli au niveau de la veine maxillaire interne, ligaturée en amont de son confluent et largement incisée, permettant ainsi un écoulement de plein jet.

L'adrénaline compense donc, ou à peu près, la leucopénie consécutive à la saignée, de même qu'elle ramène à un niveau plus élevé la pression artérielle : les auteurs constataient une fois de plus que les deux variations se suivent, avec constance, et dans le même sens. Elles ne sont cependant pas proportionnelles l'une à l'autre, et la pression se relève avec une accélération plus grande que le taux leucocytaire.

La question se posait alors de savoir si cette compensation se fait suivant des mécanismes inverses : si l'adrénaline agit bien par ses propriétés hypertensives, en contractant les vaisseaux : c'est ainsi que *Fegler* explique son action. Les modifications circulatoires ou humorales causées par cette substance

peuvent intervenir. Quoi qu'il en soit l'augmentation immédiate du nombre des leucocytes exclut la possibilité de leur création extemporanée.

SUR LE MODE D'ACTION DE L'ADRÉNALINE

La rate pouvait jouer un rôle dans ce relèvement du taux leucocytaire après la saignée. Cet organe est susceptible de chasser dans le sang circulant, par sa contraction, les leucocytes qu'il retient : on lui attribue notamment depuis les travaux de *Barcroft*, de *Binet* et *Tournier*, la polyglobulie consécutive aux hémorragies. Faut-il invoquer son action dans les conditions de l'expérience précédente ?

L. Jung et *P. Collet* font observer à ce propos qu'après une saignée copieuse, au moment de la forte chute de pression consécutive, la réaction de la rate devait être fort amoindrie. Les mêmes expériences, saignée et adrénaline, reprises chez le chien dératé leur en fournirent la preuve.

L'exclusion de la rate ne changeait rien aux variations leucocytaires qui conservaient toute leur amplitude. Après l'abaissement provoqué par la saignée, le taux revenait rapidement à son niveau initial, parfois même au-dessus.

Les conclusions de ces auteurs apportent une restriction au rôle de la rate dans la régulation des leucocytes du sang. Sans doute cet organe joue-t-il, dans les conditions normales, le rôle de réservoir de globules sanguins, source de leucocytoses passagères. Les recherches faites à ce sujet montrent que la contraction de la rate a lieu normalement après injection

d'adrénaline, sous l'influence de la saignée, de l'asphyxie : elle intervient dans ces polyglobulies réactionnelles, en chassant dans la circulation le sang, riche en leucocytes, qui stagnait dans ses capillaires.

Par faradisation de la rate, directe ou par son nerf, *Viale et Bruno* ont vu apparaître de la leucopénie dans le sang splénique et dans la circulation générale: ils pensent que la contraction de l'organe retiendrait les leucocytes dans ses mailles, au lieu de les expulser : conclusion inverse aux faits précédemment cités, et aux résultats obtenus par *Fegler* ; cet auteur, après faradisation, a observé l'apparition de formes leucocytaires jeunes : la spléno-contraction expulserait dans le sang des corps chimiques excitant l'hémopoïèse. La rate jouerait pour lui un rôle actif dans les leucocytoses.

En ce qui concerne les troubles de la formule sanguine après splénectomie, *F. Arloing* a montré que 33 jours après cette ablation la teneur en hématies n'est pas modifiée. Il y a mononucléose avec myélocytose et éosinophilie sans leucocytose véritable.

Il faut reconnaître que les expériences de splénectomie ne se prêtent pas à des conclusions précises : le rôle de la rate dans les conditions normales, en est rendu difficile, et même impossible à définir. En tout état de cause il est restreint dans les conditions expérimentales, par les faits suivants :

L'extirpation de l'organe, chez le chien, n'empêche pas la leucocytose digestive (*Viale, Bruno*).

Elle n'apporte aucune modification aux variations

leucocytaires consécutives à l'action de l'adrénaline (Fegler, Jung et Collet).

Le parallélisme relatif entre les variations de la pression artérielle et du taux leucocytaire persiste chez le chien dératé.

Le rôle de la rate est effacé dans ces conditions bien particulières. En tant que régulateur de la formule sanguine il cède à des mécanismes plus puissants, épuisant moins rapidement leurs effets. Encore faut-il attribuer dans la plupart des cas ce rôle à une qualité commune de l'arbre vasculaire : la contractilité. La rate semble bien être surtout un réservoir de capillaires, un organe de stase sanguine.

Nous avons indiqué plus haut deux caractères du parallélisme des phénomènes circulatoires et leucocytaires : leur sens et leur simultanéité. Les expériences ci-dessus permettent d'y ajouter les suivants :

Le sens lui-même ne peut se présumer que d'un mode de prélèvement toujours le même. L'hypotension s'accompagne de leucopénie, le sang étant prélevé dans les vaisseaux où il circule avec suffisamment de vitesse pour que des phénomènes de stase n'apparaissent pas.

La simultanéité n'est pas parfaite. La variation leucocytaire garde un léger retard sur celle de la tension, lorsqu'elle revient à son niveau initial.

Le parallélisme s'entend aussi bien des variations locales que générales.

Il persiste en l'absence de la rate.

CHAPITRE IV

Action de l'acétylcholine sur la tension artérielle et le taux leucocytaire

Les expériences dont il est question dans cette dernière partie furent faites sous la direction du professeur *Jung*. Elles se rapportent à l'action de l'acétylcholine sur la tension artérielle et le taux leucocytaire du chien, étudiée déjà par cet auteur en 1929 en collaboration avec *P. Collet*. Nous les présentons en tant que contribution et confirmation de leurs travaux.

L'acétylcholine abaisse la tension sanguine par son action excitante sur le parasympathique, provoquant à la fois la vaso-dilatation des artérioles et le ralentissement du cœur, allant jusqu'à l'inhibition à hautes doses (*Hunt et Taveau*). Les petites quantités produisent un abaissement de tension par suite de l'action périphérique sur les artères. Employée à doses plus fortes, l'acétylcholine a une action nettement paraly-

sante sur le cœur ; elle agit, en outre, sur différents nerfs parasympathiques (augmentation de la salivation, contractions de l'œsophage, de l'intestin, de la vessie).

De nombreux auteurs ont signalé l'antagonisme qui oppose l'atropine et l'acétylcholine (*Dale et Richards, Hunt, Hazard et Mercier*). L'action de l'atropine peut supprimer la chute de pression artérielle causée par l'acétylcholine qui cependant, à doses suffisantes, fait apparaître l'inhibition cardiaque et vasculaire caractéristique. En résumé l'acétylcholine provoque, par injection intraveineuse :

1° Chute de la pression artérielle avec ralentissement du cœur — pouvant aller jusqu'à l'arrêt temporaire à hautes doses — par dépression et vasodilatation intense.

2° Puis et surtout après atropinisation, reprise des contractions cardiaques qui deviennent de plus en plus amples et rapides, et ascension de la pression qui dépasse fréquemment son niveau normal. Il y aurait successivement excitation du vague, puis du sympathique.

Au cours des expériences citées plus loin, les auteurs ont utilisé le plus souvent des solutions stabilisées d'acétylcholine délivrées par le commerce (acétylcholine Roche) et quelquefois des solutions préparées extemporanément (acécholine). Ils ont pu employer indifféremment les unes et les autres, la chute de pression provoquée par les solutions du commerce, même après un séjour de plusieurs mois au laboratoire, a été du même ordre de grandeur que celle obtenue avec

une solution préparée immédiatement avant l'expérience.

I. ACTIONS COMPARÉES DE L'ACÉTYLCHOLINE (HOFFMANN-LA ROCHE) ET DE L'ACÉCHOLINE (LEMATTE) SUR LA TENSION ARTÉRIELLE DU CHIEN :

Chien 8 kilos 500, 2 ans.

Pas d'anesthésie générale.

[Mise à nu d'une carotide, puis de la jugulaire opposée, à la faveur d'une pulvérisation locale de kélène. Il est injecté chaque fois 1 centigramme de la substance active (le contenu de l'ampoule Roche est porté à 10 cc. par addition d'eau). Chaque fois l'injection est poussée dans la jugulaire en 8 secondes.

La pression carotidienne est enregistrée au kymographe].

	Pression carotidienne (Acécholine)	Pression carotidienne (Acétylcholine)	Pression carotidienne (Acécholine)
16 heures.....	15,4		
16 h. 15.....		16,1	
16 h. 35.....			16,6
Injection de 1 cgr. de la substance active dans la jugulaire.			
Chute rapide à....	4,8	6	5,2
45 secondes après.	11,2	9,6	11
90 — — — .	10,4	10	11
180 — — — .	13	12,1	
270 — — — .	13,6	12,8	
360 — — — .	13,8	13,1	
450 — — — .	13,8	14	
480 — — — .		14	
8 minutes après.			14,6
10 — — — .	14,5	14	
15 — — — .	16,1		
17 — — — .			15,6
20 — — — .		16,6	

La baisse de pression provoquée par l'acétylcholine est accompagnée d'une chute du taux leucocytaire (L. Jung et P. Collet). On peut l'observer dans l'expérience suivante, ainsi que celle consécutive à la saignée.

2. INJECTION D'ACÉTYLCHOLINE, SUIVIE DE SAIGNÉE

Chienne, 3 ans, 8 kilos 800.

Pas d'anesthésie générale.

[Vivisection préparatoire dans les conditions de l'expérience précédente, pression mesurée par un kymographe conjugué à la carotide. Sang prélevé à la jugulaire].

	Pression carotidienne	Leucocytes au mmc.
Début	16	9667
Injection de 10 cgr. d'acétylcholine dans la jugulaire (dans 2 cc. d'eau).		
Chute brusquée à.....	6,6	
Puis ascension à.....	15,2	
10 secondes après la fin de l'injection chute progressive.		
50 ^e seconde : vomissements.		
60 ^e seconde	9	7.600
24 minutes après le début de l'expérience	13,8	7.734
Saignée.		
Chute à	10,4	7.133
Nouvelle saignée.		
Chute à	6	3.200

Après l'hypotension et la leucopénie consécutives à l'injection d'acétylcholine, la pression artérielle et le taux leucocytaire remontent progressivement. La saignée leur fait subir une nouvelle chute. Puis, sous l'action de l'adrénaline, nouvelle ascension : mais le nombre des leucocytes n'augmente pas en proportion de la pression.

3. ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE.

SAIGNÉE, SUIVIE D'INJECTION D'ADRÉNALINE

Chienne, 6 kilos, 10 ans.

[Pas d'anesthésie générale. Pulvérisations locales de kélène pour la vivisection.

Pression mesurée à la carotide.

La jugulaire du côté opposé est isolée jusqu'à l'embouchure de la faciale ; celle-ci est ligaturée à environ 1 centimètre plus haut, puis incisée, et obturée par une pince. C'est par l'incision que sera recueilli le sang jugulaire, aux fins d'analyse].

	Pression carotidienne	Nombre de Leucocytes au mmc.
Début 15 h. 48.....	118,7	6.500
Injection de 1 cc. de solution d'acétylcholine (5 cgr.).		
Chute rapide à.....	1,8	
Et relèvement progressif, 40 se- condes après la fin de l'in- jection	11,4	3.543
16 heures	114,2	

d'acétylcholine. Chute à.....	4,4	3,075
Nouvelle injection de 5 cgr.		
Plus durable que précédemment		
17 secondes après la fin de la		
2 ^e injection	4,4	
Montée progressive de la pres-		
sion, 16 h. 42.....	14,6	4.175
L'animal subit une abondante		
saignée à la jugulaire, par le		
tronçon de la faciale resté en		
rapport avec elle.		
La pression tombe à.....	6,8	1.800
Injection intrajugulaire d'adréna-		
line à 1/1000 : 1 mgr. 1/2		
(9 cc. 1/2).		
La pression s'élève à.....	20,4	2.275

Même expérience que ci-dessus, montrant de façon typique l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur le cœur et les vaisseaux.

Chien, 10 ans, 23 kilos 300.

Pas d'anesthésie générale.

[Pression carotidienne, prélèvements sanguins à la jugulaire opposée].

	Pression carotidienne	Leucocytes au mmc.
Début 16 h. 28.....	15,9	7.467
Injection de 15 cgr. d'acétylcho-		
line en 8 secondes.		
Chute à	2,8	Cœur très lent.

La pression remonte très rapidement. 1 minute après la fin de l'injection, vomissements.

11 minute 1/2.....	16,9	Rythme re- devenu à peu près normal.
--------------------	------	---

Nouvelle injection de 15 cgr.
d'acétylcholine, en 3 secondes.

Chute à	3,8	Cœur très lent.
---------------	-----	--------------------

25 secondes après.....	9,7	
------------------------	-----	--

60	8,8	4.900
----------	-----	-------

16 h. 58.....	14,8	5.000
---------------	------	-------

17 h. 5	15,3	
---------------	------	--

Ligature de la 2 ^e carotide pour introduire une canule de sai- gnée. La pression devient....	17,8	
---	------	--

Puis	16,8	4.134
------------	------	-------

Saignée.

Chute à	6,6	2.234
---------------	-----	-------

Injection d'adrénaline 1mgr.1/2.

Ascension à	22,8	4.200
-------------------	------	-------

L'ablation de la rate n'apporte pas de modifications apparentes aux réactions leucocytaires dues à l'acétylcholine.

Les expériences suivantes furent exécutées en deux temps, comme celles de L. Jung et P. Collet portant sur l'action de l'adrénaline : la splénectomie était opérée 15 jours à un mois avant les études leucocytaires.

4. ELIMINATION DE LA RATE. ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

Chien, 11 kilos 500.

Pas d'anesthésie générale.

[L'animal a été dératé le 31 mars. Etudes leucocytaires le 3 mai. Le sang est prélevé à l'artère thyroïdienne, recueilli sous forme de jet à l'ouverture du vaisseau. Après chaque prélèvement l'artère est ligaturée].

	Pression carotidienne	Leucocytes du sang thyroïdien (au mmc.)
Début de l'expérience.	17,9	10.960
4 minutes après, injection dans la jugulaire de 15 cgr. d'acétylcholine	7,9	4.400
5 minutes après.		
8 minutes après.....	9,1	4.500
20 —	13,9	9.900
36 —	15,5	7.200

Dans les mêmes conditions que ci-dessus, l'injection d'acétylcholine a rencontré un chien en état d'infection. Une nette leucopénie s'est cependant produite, le taux leucocytaire restant fort élevé au-dessus du niveau normal. Deux réactions indépendantes sont ici superposées : Il est évident qu'une telle leucopénie n'a rien à voir avec l'état d'activité des organes hématopoïétiques.

Elimination de la rate. Action de l'acétylcholine

Chien, 8 ans, 15 kilos.

Dératé le 10 avril. Très émacié le 8 mai.

[Même technique que dans l'expérience précédente].

	Pression carotidienne	Leucocytes du sang de l'artère thyroïdienne (au mmc.)
Début	12,8	31.000
Injection dans la jugu- laire de 15 cgr. d'acé- tylcholine Roche.		
Chute à	0,6	
90 secondes après.....	4,4	23.200
6 minutes après.....	10	22.800
8 minutes 1/2 après.....	12,6	27.700

Autopsie. — Péritonite fibrineuse subaiguë, sans épanchement. Absès de l'épiploon, gros comme une petite orange, à parois très épaisses, contenant un liquide lie de vin.

Périnéphrite à droite, avec soudure de l'épiploon. Au moment de la splénectomie, la rate présentait à ses deux extrémités des végétations lui donnant un aspect chagriné.

5. ACTIONS COMPARÉES DE L'ACTYLCHOLINE ET DE L'ACÉCHOLINE SUR LA TENSION ARTÉRIELLE DU CHIEN DÉRATÉ.

Chien dératé 15 jours auparavant.

[Même technique que précédemment. Dose de sub-

stance active injectée chaque fois: 5 centigrammes.
Injection d'acécholine faite environ 1/4 d'heure après
celle d'acétylcholine].

	Acétylcholine		Acécholine
	Pression carotidienne	Leucocytes au mmc.	Pression carotidienne
Début	12,8		13,1
Injection. Chute ra-			
pide à	0,6		0,6
90 secondes après.	4,4	23.200	1,7
135 — —	4,2		2,3
180 — —	4,5		3,1
270 — —	7,2		4
360 — —	10	22.800	6
450 — —	11,3		9,4
495 — —	12,6	27.700	
		11 minutes	
		plus tard	
			9,2
		15 minutes	
		plus tard	
			12

De ces expériences on peut tirer les conclusions
suivantes :

Toutes vérifient le parallélisme des variations du
taux leucocytaire et de la pression artérielle. L'acé-
tylcholine produit une hypotension fugace, accom-
pagnée invariablement de leucopénie.

La remontée leucocytaire qui suit marque un re-
tard sur celle de la tension, beaucoup plus rapide.

La saignée, après l'acétylcholine, reproduit les
mêmes phénomènes.

En faisant intervenir les actions successives de l'acétylcholine, de la saignée et de l'adrénaline, on assiste à une suite de variations globulaires inverses, suivant la courbe du kymographe.

La rate semble jouer un rôle peu important dans ces variations ; son absence n'apporte pas de modifications sensibles à l'action de l'acétylcholine. De même, l'adrénaline, après la saignée, élevait le nombre des leucocytes chez le chien dératé (Jung et Collet).

L'apparition de la leucopénie consécutive à l'acétylcholine demande quelques secondes, et il ne semble pas y avoir destruction de globules blancs d'autant plus que le taux se relève ensuite. Encore avons-nous pu constater le fait chez un chien en état de leucocytose infectieuse: la superposition des deux variations, l'une due à la suractivité des organes lymphoïdes, prouve que l'autre en est indépendante. Il serait intéressant sur un sujet semblable, d'expérimenter l'influence d'un hypertenseur.

Les actions comparées de l'acéchole et de l'acétylcholine sur la tension artérielle du chien sont équivalentes, l'animal étant ou non dératé.

Conclusions

La teneur du sang en leucocytes varie, à l'état normal, sous des influences nombreuses et souvent insignifiantes.

On ne peut, en conséquence, tenir les leucopénies comme caractéristiques des chocs hémoclasiques : tout au plus en sont-elles des indices.

Toute variation de l'équilibre leucocytaire n'est pas due à une création, ou à une destruction, de globules blancs. Elle peut n'être qu'une différence de répartition.

Le système nerveux vago-sympathique peut influencer sur cette répartition, par son action sur le cœur et les vaisseaux. Il existe, en effet, un parallélisme entre les variations de la tension artérielle et du taux leucocytaire.

En règle générale, leucopénie et hypotension sont concomitantes, toutes choses égales d'ailleurs, le sang étant prélevé circulant dans les vaisseaux. Et il est probable que la première est corollaire de la seconde, les vaso-dilatations provoquant des stases leucocytaires dans les capillaires, parce que la pression et la vitesse du sang y sont considérablement diminuées.

Ce parallélisme s'entend aussi bien des variations locales que générales. Il persiste en l'absence de la rate.

L'acétylcholine produit une hypotension fugace, accompagnée invariablement de leucopénie. La remontée leucocytaire qui suit marque un retard sur celle, beaucoup plus rapide, de la tension. Ces variations sont indépendantes de la rate.

*Vu : Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
Ch. PORCHER.*

*Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
L. JUNG.*

*Vu : Le Doyen,
JEAN LÉPINE.*

*Le Président de la Thèse,
Dr F. ARLOING.*

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 26 Février 1931

**LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.**

Bibliographie

- ARLOING (F.). — Modifications hématologiques après la splénectomie chez l'homme (*Compte rendus de la Société de Biologie*, mars 1918).
- BRODIN (P.), SAINT-GIRONS et RICHET (Ch.). — Densité, hématies, leucocytes, quantités de sang chez 47 chiens à l'état normal (*C. R. Soc. de Biologie*, 1918).
- CAMUS et PAGNIEZ. — Equilibre leucocytaire des sujets soumis à un séjour prolongé à l'étuve (*C. R. Soc. de Biologie*, 1928).
- FEGLER (G.). — Etude expérimentale sur le mécanisme de la réaction leucocytaire adrénalinique (*C. R. Soc. de Biologie*, 1927).
- *Rôle de la rate dans la régénération des globules blancs.*
- FILINSKI (W.). — Recherches expérimentales sur les variations leucocytaires sous l'influence de l'excitation du vague et du sympathique (*C. R. Biologie*, 1924).
- GARRELON et SANTENOISE. — Modifications des variations leucocytaires du choc peptonique consécutives à des modifications de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif (*C. R. Soc. de Biologie*, novembre 1921).

- HAZARD (R.) et MERCIER (F.). — Sur l'action cardiovasculaire de l'acétylcholine sur le chien atropinisé (*C. R. Soc. de Biologie*, 1928).
- HOGLUND (G.). — Etudes expérimentales sur la relation entre la température du corps et le taux leucocytaire (*C. R. Soc. de Biologie*, avril 1927).
- JOERGENSEN (G.). — Recherches sur la relation de dépendance entre le nombre des leucocytes et la position du corps.
- JUNG (L.) et DISCHAMPS (A.). — Variations leucocytaires du sang et pression artérielle (*C. R. Soc. de Biologie*, décembre 1928).
- Sur le mécanisme de la leucopénie. Influence des phénomènes vaso-moteurs (*C. R. Soc. de Biologie*, décembre 1928).
- JUNG (L.) et COLLET (P.). — Tension artérielle et leucocytes du sang. Variations leucocytaires consécutives à la saignée, suivie d'injection d'adrénaline (*C. R. Soc. de Biologie*, janvier 1930).
- Variations concomitantes de la tension artérielle et de la teneur du sang en leucocytes, déterminées par une saignée massive, puis une injection d'adrénaline chez le chien dératé (*C. R. Soc. de Biologie*, avril 1930).
- Tension artérielle et leucocytes du sang. Action de l'acétylcholine (*C. R. Soc. de Biologie*, décembre 1928).
- KOBRYNER (A.). — La leucocytose physiologique chez l'homme (*C. R. Soc. de Biologie*, 1924).

- LESNÉ (E.) et DREYFUS. — Influence de l'hyperthémie expérimentale sur la composition du sang (*C. R. Soc. de Biologie*, avril 1908).
- LUMIÈRE (A.). — *Le problème de l'anaphylaxie* (1924).
- MARTIN-SANS et STILLMUNKÈS. — Réactions globulaires du sang à la suite d'injection d'extrait de gui (*C. R. Soc. de Biologie*, mai 1920).
- POLICARD et LI KOU TCHANG. — Action de la chaleur sur le fonctionnement du système lymphoïde. Modifications de la teneur du sang en lymphoïdes sous l'influence de la chaleur sèche (*C. R. Soc. de Biologie*, 1922).
- ROGER. — *Physiologie*. Tome VII : le sang.
- TINEL et SANTENOISE. — Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates (*C. R. Soc. Biologie*, Octobre 1921).
- SELLIER. — Les leucocytoses du chien (*Thèse*).
- VIALE et BRUNO. — Rôle de la rate dans la régulation du nombre des leucocytes circulants (*C. R. Soc. de Biologie*, 1927).
- VIALE et DI LEOLIRA (G.). — Origine de la leucocytose digestive et de la leucocytose consécutive à l'exercice musculaire (*C. R. Soc. de Biologie*, 1927).
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Conception physique de l'anaphylaxie (*Semaine Médicale*, 24 décembre 1923).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
ENTRÉE EN MATIÈRE.....	9
<i>Chapitre I.</i> — Sur quelques facteurs de variations leucocytaires	15
<i>Chapitre II.</i> — Sur le mécanisme des leucopénies.....	23
L'équilibre leucocytaire normal.....	23
La baisse de tension, facteur probable, mais non univoque, de leucopénies.....	26
<i>Chapitre III.</i> — Sur le parallélisme des variations leucocytaires et des variations de la pression artérielle....	33
Action du nitrite de soude.....	35
Action nerveuse directe.....	36
Action de l'acétylcholine.....	37
Actions compensatrices de la saignée et de l'adrénaline	37
Sur le mode d'action de l'adrénaline.....	39
<i>Chapitre IV.</i> — Action de l'acétylcholine sur la tension artérielle et le taux leucocytaire.....	43
1. Actions comparées de l'acétylcholine et de l'acétylcholine sur la tension artérielle du chien....	45
2. Injection d'acétylcholine, suivie de saignée.....	46

3. Action de l'acétylcholine. Saignée, suivie d'injection d'adrénaline	47
4. Elimination de la rate: Action de l'acétylcholine.	50
5. Actions comparées de l'acétylcholine et de l'acétylcholine sur la tension artérielle du chien dératé.	51
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

° 42, QUAI GAILLETON °

° ° ° ° LYON ° ° ° °



